

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N° 253

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Auguste, Louis AUVINET

Né le 26 Septembre 1911, à St-PHILBERT-DU-PONT-CHARRAULT (Vendée)

Pharmacien

La maladie
de NIEMANN-PICK

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Auguste, Louis AUVINET

Né le 26 Septembre 1911, à St-PHILBERT-DU-PONT-CHARRAULT (Vendée)

Pharmacien

La maladie de NIEMANN-PICK

Président : M NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
	PASTEUR-RADOT.
	LERY-VADOT.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BERNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL.
	LAVASTINE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	VILLARET.
	THROISIEP.
	MATHIEP.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N..
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Clinique chirurgicale.	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.	
Clinique gynécologique.	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique.	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique cardiologie	
Clinique de neuro-chirurgie.	
Assistance médico-sociale.	
Professeurs sans chaire.	



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOLLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET .. Obstétrique.
BESANCON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER ... Chimie.	FUNK-
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD .. Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER.
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R. Urologie.	DE GENNES ... Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU ... Pathologie médicale.

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LENEGRE Pathologie médicale.
 LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT.
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHFT Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

MM.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-
 I EMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 BRULE
 CATHALA
 CHABROL
 CHEVALLIER..
 DONZELOT
 DUVOIR
 GASTINEL
 HUGUENIN
 LAROCHE (G.).
 LIAN
 MOREAU
 PIEDELIEVRE.
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELIER
 DE GAUDART-
 D'ALLAINES.
 LEVEUF
 MOULONGUET.
 MOURE
 QUF U
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 PORTES
 VIGNES
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547527_0089

A MON PERE

LE DOCTEUR LOUIS AUVINET *

Mon premier Maître.

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MON FRERE, A MA SŒUR

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur NOBECOURT

Professeur de clinique des maladies des enfants

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, ce dont nous le remercions respectueusement.

A Monsieur le Docteur ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
en hommage de gratitude et de respect.*

A Monsieur le Professeur PITTALUGA

De la Faculté de Médecine de Madrid

Qui nous a guidé de ses précieux conseils.

A Madame JOUSSEMET-LEFEVRE

Interne des Hôpitaux de Paris

*Pour la remercier de l'observation
qu'elle nous a communiquée et pour l'intérêt
amical qu'elle nous a porté*

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

I. — MALADIES D'IMPRÉGNATION.

La maladie de Niemann-Pick, la maladie de Gaucher, la xanthomatose cranio-hypophysaire de Schüller-Christian, l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs, l'infiltration lipoïdo-cellulaire constituent un groupe de maladies ayant pour cause un trouble du métabolisme des lipides et qu'on a définies comme des « réticulo-endothélioses paraplastiques » ou des « histiocytomatoses par imprégnation de lipides toxiques ».

A. — *Maladie de Niemann-Pick.* — La maladie de Niemann-Pick est un processus morbide d'allure rapide, grave et fatal ; c'est essentiellement une maladie de la première enfance, à caractère familial et présentant au point de vue clinique de grandes ressemblances avec la maladie de Gaucher, dans sa forme chez le nourrisson.

A la naissance, les enfants paraissent normaux, et se développent normalement au début, mais bientôt, dans le cours des premiers mois, parfois dès la quatrième semaine, les premiers symptômes de la maladie apparaissent. L'enfant refuse de s'alimenter, ou s'alimente moins bien, la courbe de poids devient irrégulière, stationnaire ; par contre, le ventre aug-

mente rapidement de volume par suite de l'hypertrophie de la rate et du foie dont la consistance devient ferme et dure, mais ces organes conservent leur forme. Les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume et on note une pigmentation jaune brunâtre de la peau, accompagnée d'une pâleur plus ou moins accentuée des téguments ; ce sont là deux des principaux caractères distinctifs d'avec la maladie de Gaucher au point de vue clinique.

Apparaissent de l'anorexie, des troubles digestifs, des poussées de diarrhée associées à des accès de fièvre de durée très variable. Des troubles nerveux complètent souvent ce tableau clinique, l'enfant ne s'intéresse plus à rien, il reste inerte dans son berceau, ne crie plus, ne réclame pas sa tétée, son psychisme surtout paraît atteint ; on observe en général un certain degré d'hypertonie, mais les mouvements restent possibles. L'état général devient de plus en plus déficient, en même temps que les troubles pathologiques augmentent ; très rapidement l'enfant s'achemine vers la mort qui survient au bout de quelques mois, soit par cachexie extrême, soit par complication intercurrente.

Au point de vue histologique, ce qui caractérise avant tout la maladie de Niemann-Pick c'est la présence dans le système réticulo-endothélial de grandes cellules « spongieuses », vacuolaires, les « schaumzellen ». Les cellules réticulaires et histiocytaires de la rate, du foie, de la moelle osseuse, de la peau sont imprégnées par des lipides du type des phosphoaminolipides proches de la lécithine.

B. — *Maladie de Gaucher.* — La maladie de Gaucher, que cet auteur avait rangée dans le cadre des « épithéliomas primitifs de la rate », présente certaines analogies avec la maladie de Niemann-Pick, ce qui a amené plusieurs auteurs à les confondre, d'autant plus que chez le nourrisson la maladie de Gaucher, comme celle de Niemann-Pick, est caractérisée par une évolution rapide.

Le début de la maladie de Gaucher est insidieux, c'est bien souvent à l'occasion d'un examen médical que l'on trouve une splénomégalie qui est parfois déjà très volumineuse, sans trouble de la nutrition ou de l'état général.

Pendant plusieurs années la grosse rate reste le seul symptôme de la maladie qu'on a observé non seulement chez le nourrisson, mais aussi chez l'adolescent et même chez l'adulte. Chez le nourrisson en général la maladie de Gaucher évolue rapidement, l'augmentation du poids s'arrête, l'état général s'altère. La splénomégalie est toujours le signe capital, la rate qui devient énorme conserve sa forme. On note également une hépatomégalie, mais plus discrète ; quant aux ganglions lymphatiques, l'hypertrophie ganglionnaire n'atteint jamais les ganglions superficiels. L'examen du sang révèle une diminution des globules rouges : 2.000.000 à 3.000.000, la formule leucocytaire reste normale. Chez l'adulte, on observe une pigmentation de la peau, des mains, de la face, et des hémorragies : épistaxis, hématomèses ; troubles qu'on ne rencontre pas chez le nourrisson ; chez

ce dernier, par contre, apparaissent des troubles nerveux sur lesquels OBERLING et WORINGER ont particulièrement insisté. Ces symptômes nerveux sont de deux ordres :

a) Symptômes psychiques : l'enfant devient apathique, endormi, ne s'intéresse plus à son entourage, il ne paraît plus ni voir ni entendre.

b) Symptômes moteurs : sont caractérisés par une hypertonie progressive, une raideur de tout le corps, parfois même opisthotonos et rigidité spasmodique des membres, en même temps que du côté des yeux on note du strabisme. Les troubles nerveux sont ceux de l'atrophie corticale progressive et complète.

A l'examen histologique, dans la maladie de Gaucher, l'infiltration est localisée dans les éléments réticulaires de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques profonds et la moelle osseuse ; mais à la différence de la maladie de Niemann-Pick, cette infiltration ne gagne pas les territoires endothéliaux, histiocytaires et même parenchymateux. L'élément caractéristique de la maladie de Gaucher est un élément volumineux, à contours arrondis ou polygonaux, de 10 à 30 μ de diamètre ; le noyau, tantôt unique, tantôt multiple, est en général refoulé à la périphérie de la cellule, il est d'aspect clair et de forme irrégulière. Cette cellule contient des lipides du groupe des cébrosides, en particulier la cérasine, sur lesquels nous reviendrons plus loin, à propos des matériaux d'imprégnation de ces diverses maladies.

Dans la maladie de Gaucher, comme dans la ma-

ladié de Niemann-Pick, le traitement médical ne donne aucun résultat ; mais pour la première, la splénectomie semble être la seule thérapeutique ayant donné quelques résultats intéressants.

C. — *La xanthomatose cranio-hypophysaire de Schüller-Christian*, dont on rattache l'origine à un trouble du métabolisme des lipides, est aussi une affection de l'enfance, on l'observe le plus souvent entre deux et six ans, bien que quelques cas aient été observés chez l'adulte. Elle se différencie très nettement de la maladie de Niemann-Pick par ses symptômes propres qui sont de cinq ordres,

1° un diabète insipide semblable en tous points au diabète insipide hypophysaire ;

2° de vastes lacunes osseuses au niveau des os du crâne, à l'intérieur de ces lacunes qui sont surtout mises en évidence par la radiographie, toute trace de tissu osseux a complètement disparu ;

3° de l'exophtalmie ;

4° des troubles d'origine hypophysaire tels que l'arrêt de la croissance, du nanisme, de l'infantilisme. Certains auteurs ont même rapporté dans quelques cas l'existence d'un syndrome adiposo-génital ;

5° des signes sérologiques : consistant avant tout en une augmentation du taux du cholestérol sanguin.

L'intérieur des lacunes craniennes contient des amas xanthomateux, leur localisation dans la région hypophysaire et infundibulaire explique le diabète insipide et les autres syndromes hypophysaires.

L'évolution de la maladie de Schüller-Christian se fait en quelques mois ou quelques années vers une cachexie progressive, mais la radiothérapie a permis d'enregistrer de beaux résultats.

D. — *L'idiotie amaurotique de Tay-Sachs* se manifeste en général entre le troisième et le sixième mois après la naissance ; on l'a presque uniquement rencontré chez des israélites misérables, d'origine russo-polonaise, et présente un caractère nettement familial. Les signes cliniques de cette affection se rapportent à quatre grands symptômes :

1° une baisse brusque de la vision, de l'acuité visuelle conduisant à l'amaurose. Un examen du fond de l'œil montre une atrophie papillaire bilatérale, ainsi qu'une lésion caractéristique de la macula ;

2° des troubles des fonctions végétatives ;

3° L'arrêt du développement intellectuel ;

4° des troubles moteurs qui consistent en une quadriplégie progressive.

HIGIER a signalé un cas où sont apparues des crises épileptiformes.

Assez souvent il y a abolition des réflexes.

Au point de vue histologique cette maladie de Tay-Sachs est caractérisée par des lésions des cellules de l'écorce cérébrale, des noyaux moteurs et des cornes antérieures ; par un processus dégénératif, il y a destruction de la cellule.

L'évolution se fait inexorablement vers la mort qui survient au bout de quelques années, aucune thérapeutique ne s'étant montrée efficace.

Il existe une forme fruste de la maladie de Tay-Sachs où il n'y a pas de lésion de la macula ; et une forme tardive connue sous le nom de maladie de Spielmeyer-Vogt, que nous ne ferons que mentionner ici.

Plusieurs auteurs dont KNOX, WAHL, SCHMEISER, HAMBURGER, CORCAN, DIENST, OBERLING, KRAMER, SOBOTKA, EPSTEIN, LICHTENSTEIN WASCOWITZ ont rapporté des observations de maladie de Niemann-Pick dans lesquelles on trouvait associé le syndrome de Tay-Sachs. Pour PICK, BIELSCHOWSKI, OBERLING, l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs ne serait pas autre chose que la localisation nerveuse de la maladie de Niemann-Pick. Les données cliniques et histologiques que nous avons à l'heure actuelle sur la maladie de Tay-Sachs confirment cette interprétation. Cependant nous ne devons pas perdre de vue que dans l'idiotie amaurotique il n'y a pas obligatoirement des infiltrations lipo-lipoïdiques généralisées, et que la maladie de Niemann-Pick peut exister sans syndrome de Tay-Sachs associé comme c'est le cas dans l'observation que nous développerons plus loin ; autrement dit, l'idiotie amaurotique peut exister en dehors de la maladie de Niemann-Pick et inversement.

E. — *L'infiltration lipoïdo-cellulaire* qu'on observe presque essentiellement chez des individus morts de coma diabétique avec lipémie présente de nombreuses analogies en ce qui concerne les images de la rate avec celles de la maladie de Niemann-Pick. Il est

pourtant à peu près impossible de confondre en clinique ces deux affections ; dans la maladie de Niemann-Pick, en même temps que la splénomégalie, apparaît une hépatomégalie, les urines ne contiennent pas de sucre et la glycémie est normale ; les téguments prennent une teinte spéciale.

L'infiltration lipoïdo-cellulaire fut décrite pour la première fois en 1899 par COATS, chez une fillette de 13 ans morte de coma diabétique avec lipémie. Sous le titre d' « hyperplasie lipoïdo-cellulaire de la rate », en 1912. SCHULTZE publia une observation semblable. Plus récemment, d'autres auteurs, en particulier CORCAN, OBERLING et DIENST reprirent cette question. L'infiltration lipoïdo-cellulaire peut se rencontrer à tout âge, et en général chez des individus diabétiques, mais cette règle n'a pas un caractère absolu ; par contre, dans tous les cas, les auteurs ont particulièrement insisté sur le trouble très marqué qui existait dans le métabolisme des graisses et des lipides, amenant une lipémie massive ; le plus souvent, par suite de diabète, ou de rétention biliaire, comme dans le cas de CORCAN, DIENST et OBERLING ; son étiologie est donc connue.

Dans cette affection, l'infiltration est surtout manifeste dans la rate et s'étend rarement au foie, aux ganglions lymphatiques, aux surrénales et aux histiocytes sous-endothéliaux des gros vaisseaux.

Au microscope, on voit la pulpe splénique envahie par des cellules vacuolaires, de dimensions irrégulières, les cellules réticulaires s'imprègnent progressive-

ment de graisses et de lipides. Dans l'infiltration lipôïdo-cellulaire, la tuméfaction splénique est beaucoup moins importante que dans la maladie de Niemann-Pick. Nous verrons dans le chapitre suivant les différences qui existent au point de vue chimique entre les substances d'imprégnation dans ces deux affections.

II. — MATÉRIAUX D'IMPRÉGNATION.

A. — *Maladie de Niemann-Pick.* — Les substances chimiques d'imprégnation dans la maladie de Niemann-Pick sont de composition constante ; elles sont solubles dans l'alcool et le toluène, c'est pourquoi dans les coupes à la paraffine les cellules de Niemann-Pick sont vacuolaires : elles sont à base de lipides et contiennent dans leur molécule du phosphore, elles donnent, par conséquent, les réactions des graisses et des phosphatides ; avec les réactifs des graisses neutres : Soudan III (SCHMIT, DIETRICH, CIACCIO). Par la réaction de Mallory (acide phosphomolybdique, bleu d'aniline), les lipides des cellules de Niemann-Pick prennent une coloration grise, tandis que ceux de la maladie de Gaucher se teintent en bleu.

Avec le réactif de Schmit, Dietrich, Spielmeyer et Paz, les cellules de Niemann-Pick prennent une coloration qui va du noir au bleu, suivant la quantité de lipides.

En réalité les substances d'imprégnation qu'on rencontre dans la maladie de Niemann-Pick sont des li-

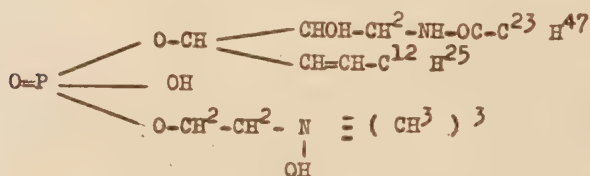
pides, qui appartiennent à la catégorie des lipides complexes et en fin de compte au groupe des phospho-aminolipides, ce sont des lipides qui renferment dans leur molécule du phosphore, sous forme de radical phosphorique, un reste aminé et un alcool.

Dans la maladie de Niemann-Pick cet alcool est la sphingosine; aussi a-t-on rattaché cette substance d'imprégnation, qu'on a appelé la sphingomyéline au groupe des sphingoaminolipides.

Si nous admettons pour la sphingosine la formule de KLENK : en C¹⁸



la formule de la sphingomyéline serait :



Par hydrolyse avec de l'eau de baryte, cette sphingomyéline se dégrade en donnant de l'acide phosphorique, de l'acide lignocérique, de la choline et de la sphingosine. A côté de l'acide lignocérique on a isolé dans cette hydrolyse les acides : stéarique et névronique.

La sphingomyéline existe normalement dans le cerveau; pour l'extraction de cette substance on utilise la propriété qu'ont les phosphoaminolipides d'être solubles dans la majorité des solvants organiques, en

particulier l'éther, mais insolubles dans l'acétone, la sphingomyéline est séparée des autres phosphoaminolipides par traitements successifs à l'alcool bouillant et à l'éther.

Comme EPSTEIN l'a fait remarquer il existe aussi des dépôts de cholestérine libre à l'intérieur des cellules « spongieuses » et ce dépôt peut même atteindre, suivant BRAHN, 1,79 gramme pour 100 grammes de rate fraîche.

Par suite de l'atteinte du foie, les molécules d'acides gras libérées par l'action des lipases hydrolysantes sont totalement employées à l'élaboration des molécules de phosphatides et soustraites ainsi à l'action « estérifiante » du foie.

Par suite de cette déficience de la fonction d'estérification du foie, il en résulte d'autre part vis-à-vis de la cholestérine un trouble important pour le rapport : cholestérol-esters du cholestérol.

Normalement chez l'enfant ce rapport a pu être établi et est représenté par le rapport de 3,7 pour 1 pour le contenu du cholestérol et d'esters du cholestérol dans le foie; il est de 1,5 pour 1 dans le cerveau. Dans la maladie de Niemann-Pick ces rapports sont respectivement de l'ordre de 64,4 pour 1 et 19 pour 1 (PITTALUGA).

B) *Maladie de GAUCHER.* — Le protoplasma de la cellule gauchérienne est imprégné par une masse homogène, d'aspect hyalin et globuleux.

Dans la maladie de Gaucher, les substances para-

plastiques qui imprègnent les cellules du système réticulo-endothélial sont comme dans la maladie de Niemann-Pick des lipides complexes qu'on rapproche du groupe des phosphoaminolipides sous le nom de cérébrosides. Le constituant principal de ces cérébrosides est la cérasine, que THUDICHUM isola du cerveau en 1874.

Par hydrolyse ces cérébrosides donnent un sucre qu'ont reconnu comme étant le galactose d'où le nom de galactosides (ROSENHEIM 1913) qu'on leur donna. Pour bien montrer leur association avec les lipides il est préférable d'appeler maintenant ces cérébrosides des galactolipides : dont la cérasine est le type.

A la différence de la shingomyéline contenue dans la cellule de Niemann-Pick, la cérasine est insoluble dans le benzène froid, l'éther, l'alcool absolu, et ne donne aucune réaction histochimique des corps gras.

Par hydrolyse la cérasine donne les produits suivants :

un glucide : le galactose ($C^6 H^{12} O^6$), une base de la sphingosine et un acide gras, l'acide lignocérique : qui est un acide saturé $CH^3-(CH^2)_7-CH^2-(CH^2)^{12}-COOH$.

Il existe donc au point de vue chimique une différence essentielle entre les matériaux d'imprégnation dans la maladie de Niemann-Pick et dans celle de Gaucher.

C) *Xanthomathose cranio-hypophysaire de Schuller-Christian.*

Les amas xanthomateux qui remplissent les lacunes

craniennes sont constitués avant tout par de la cholestérine et par des lipides divers.

Cholestérine : $C^{26}H^{47}O$.

D) *Idiotie amaurotique*. — La substance d'imprégnation dans la maladie de Tay-Sachs est voisine de celle que nous trouvons dans la cellule de Niemann-Pick. Comme cette dernière elle est à base de phosphatides : de lécithine et de phosphoaminolipides du type de la sphingomyéline. Suivant les travaux de BAUMANN et de ses collaborateurs, de TROP, ce serait de l'estéaro-sphingomyéline.

E) *Infiltration lipoïdocellulaire*. — Dans cette affection, les caractères histochimiques de la substance qui infiltre les cellules sont très variables, suivant le cas et aussi suivant les territoires cellulaires dans le même cas. Il semble que cette substance chimique soit un mélange constitué par des graisses neutres et des lipides, et parmi ceux-ci les esters de la cholestérine auraient un rôle prépondérant.

HISTORIQUE. — BIBLIOGRAPHIE

La maladie Niemann-Pick est une affection rare dont la littérature médicale ne compte que trente cas environ. C'est NIEMANN qui, en 1914, sous le titre d' « image morbide inconnue » publia la première observation de cette affection. Il s'agissait en l'occurrence d'une fillette de 17 mois, de type mongoloïde, de race sémite, dont le développement était très déficient depuis l'âge de deux mois. Elle présentait une tuméfaction considérable de la rate, une pigmentation brunnâtre des téguments, une apathie très prononcée. Aucun traitement ne fut efficace pour enrayer le processus morbide et l'enfant succomba au bout d'un mois.

L'autopsie confirma l'existence d'une splénohépatomégalie, et l'examen histologique de ces organes montra une infiltration massive de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques par de grandes cellules vacuolaires. Malgré les similitudes de cette affection avec la maladie de Gaucher, NIEMANN eût le grand mérite de reconnaître les caractères propres de cette affection, et d'éviter la confusion qui devait se produire quelques années plus tard.

En 1915, KNOX, WAHL et SCHMEISER publièrent deux cas de maladie Gaucher chez deux sœurs, que MAN-

NELBAUM et DOWNEY rapportèrent plus tard à la maladie décrite un an plus tôt par NIEMANN. De même en 1921, SIEGMUND publia le cas d'une fillette de 9 mois qu'il considéra comme une maladie de Gaucher à un stade précoce.

C'est alors qu'en 1922 PICK publia ses travaux où il remettait la question au point, en montrant que, tant par ses caractères anatomiques, histologiques que chimiques, la maladie décrite par NIEMANN en 1914 constitue bel et bien une entité clinique, différente des autres infiltrations lipo-lipoïdiques du système réticulo-endothélial; et en particulier de la maladie de Gaucher.

En 1925, W. BLOOM en Amérique rapporta trois cas de maladie de Niemann-Pick sous le nom de « splenomegaly and lipoid-hystiocytosis. »; pour la première fois on publiait un cas s'étant présenté chez un garçon. Cet auteur fut également le premier à poser le diagnostic in vivo, grâce à une ponction de la rate.

Trois autres cas furent encore publiés et il nous faut arriver en 1927 pour trouver le premier cas de maladie de Niemann-Pick présenté en France, par CORCAN, OBERLING et DIENST à Strasbourg. Leur observation portait à douze le nombre des cas de maladie de Niemann-Pick connus jusqu'alors. Depuis d'autres cas ont été publiés à l'étranger, tant en Amérique qu'en Europe, où les auteurs ont poussé plus avant l'étude de la maladie qui porte maintenant associés, les noms de NIEMANN et de PICK.

EPSTEIN fut un des premiers à entrevoir la nature

chimique des matériaux d'imprégnation, l'école de TANNHAUSER montra le rôle fondamental que jouent les phosphoaminolipides en particulier la sphingomyéline dans l'infiltration des cellules du système réticulo-endothélial. Le professeur KLENK avec BAUMANN, ainsi que les analyses de SOBOTKA, EMANUEL et LICHTENSTEIN ne firent que confirmer avec plus de précision encore ces données.

BAUMANN le premier montra comment retrouver par l'examen radiographique les lésions pulmonaires produites par la maladie de Niemann-Pick.

En 1936, MM. PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS, VILAPLANA, publièrent à Madrid une observation particulièrement intéressante, puisque la maladie n'était apparue chez une fillette qu'à l'âge de deux ans, alors que jusqu'à présent, dans tous les cas publiés, le début de cette affection se situait entre deux et six mois; ces auteurs insistèrent également sur les techniques histologiques à mettre en œuvre pour bien voir les cellules de Niemann-Pick et sur leurs caractères si particuliers.

Dernièrement MM. ARMAND-DELILLE, Mlle ABRICO-SOFF, Mme JOUSSEMET et M. le Professeur PITTALUGA ont présenté devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le deuxième cas connu en France de maladie de Niemann-Pick, chez un enfant de dix-huit mois, dont nous rapportons l'observation ci-dessous.

Cadre des observations de la maladie de Niemann-Pick (1)								
N° des cas	Date de publication	Auteurs	Race	Sexe	Début	Mort	Pigmentation de la peau	Syndrome associé
1	1914	NIEMANN	sémite	♂+♂+♂+♂+♂+♂+♂	2 mois	17 mois	jaune	mongoloïde
2	1915	KNOX WAHL SCHMEISER	»		?	9 mois	jaune	Tay-Sachs
3	1915	KNOX WAHL SCHMEISER	»		?	4 mois	jaune	Tay-Sachs
4	1921	SIEGMUND	aryenne		?	9 mois	jaune	—
5	1922	ROSZLE JENNY	aryenne		congénital	13 mois	jaune	prématuré
6	1925	BLOOM I	sémite	♂	3 mois	16 mois	pâle	—
7	1925	BLOOM II	sémite	♂	congénital	14 mois	pâle	—
8	1925	BLOOM III	sémite	♂	?	7 mois	pâle	—
9	1925	HEUSCHEN	—			—	jaune	—
10	1926	SCHIFT	sémite		3 mois	17 mois	jaune	—
11	1927	HAMBURGER	sémite	♂+♂+♂+♂+♂+♂	1 mois	15 mois	jaune	Tay-Sachs
12	1927	CORCAN DIENST OBERLING	aryenne	♂	6 mois	7 mois	jaune	Tay-Sachs
13	1928	KRAMER	sémite	♂	—	14 mois	pâle	Tay-Sachs
14	1928	BERMAN	sémite	♂+♂+♂+♂+♂+♂	—	15 mois	—	mongoloïde
15	1928	ART-BLOOM	sémite	♀	2 mois	10 mois	jaune	—
16	1928	SHIGLO TSUKUHARA	—		6 mois	—	pâle	—
17	1928	J. H. HESS	—	♂+♀	—	15 mois	—	mongoloïde
18	1929	SCHMITZ THOLNES	aryenne		6 mois	21 mois	pâle	—
19	1929	CHWALIBOGOWSKI SCHUSTER	aryenne		—	18 mois	gris bronzé	—
20	1930	SCHAFERSTEIN	sémite	♂	3 mois	10 mois	—	—
21	1930	FRICK FRIEDRICH	aryenne		—	18 mois	pâle	—
22	1930	SMETANA EPSTEIN	sémite	♀	3 mois	20 mois	jaune	—
23	1930	SOBOTKO EPSTEIN	—		—	—	—	—
		LICHTENSTEIN	—		—	—	—	—
24	1930	WASCOWITZ	sémite	♂+♀	10 mois	12 mois	—	Tay-Sachs
25	1931	BATY	sémite	♀	6 mois	15 mois	brune	Tay-Sachs
26	1931	H. G. POUCHER	sémite	♂+♀+♀+♀+♀+♀	10 mois	13 mois	jaune	—
27	1935	BAUMANN	sémite	♂	—	18 mois	jaune	—
28	1936	PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS	aryenne	♂+♀+♀+♀+♀+♀	24 mois	27 mois	—	Tay-Sachs
		VILAPLANA	aryenne		—	30 mois	jaune pâle	—
29	1940	Observation personnelle.	aryenne	♂	18 mois	20 m. 1/2	café au lait	—

(1) Suivant MM. PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS, VILAPLANA, An. méd. int. Madrid 1936.

OBSERVATION

Le 10 novembre 1939, l'enfant S. L..., âgé de dix-huit mois, entre dans notre service, envoyé par son médecin traitant, pour une augmentation de volume importante de l'hypocondre gauche.

Antécédents héréditaires. — Du côté paternel, un grand-père est allé aux colonies et est mort de tuberculose. Six frères du père sont morts de tuberculose. Le père est bien portant. Du côté maternel : un grand-père diabétique.

La mère est bien portante, n'a pas présenté de maladies graves, pas de fausses-couches, quatre grossesses normales.

On ne trouve pas de consanguinité chez les parents, pas d'élément sémite dans les antécédents.

Antécédents collatéraux. — Une sœur de 14 ans, deux frères : 12 ans, 3 ans 1/2, tous les trois bien portants actuellement.

Antécédents personnels. — L'interrogatoire des parents nous apprend que l'évolution de la grossesse a été normale, l'accouchement de même. L'enfant est né à terme, il pesait 3 kgs 500 à sa naissance. Il a été nourri au sein jusqu'à l'âge de cinq mois, puis ensui-

te au lait Nestlé. Sa croissance a été normale, première dent à quatre mois, il a marché à treize mois. Sa santé a paru bonne jusqu'au mois d'octobre dernier.

A ce moment, vers le 10 octobre 1939, il a présenté une crise d'entérite avec sellés glaireuses et fétides, anorexie, insomnie et cris, que la position en décubitus ventral calmait partiellement. Mais ce n'est que vers la fin du mois qu'on a remarqué que son abdomen augmentait de volume et devenait dur. Cette augmentation semble avoir été extraordinairement rapide, puisque lorsque nous l'examinons nous constatons :

Examen général. — Une énorme tumeur de l'hypocondre gauche, fait saillir le flanc gauche, débordant la ligne médiane ombilicale de trois centimètres et atteignant en bas la fosse iliaque, jusqu'à deux centimètres de l'arcade crurale; elle est percutable au-dessus du rebord costal. Elle est dure, régulière, légèrement douloureuse à la palpation.

Par contre le foie n'est pas augmenté de volume, il n'existe qu'une micropolyadénie banale, cervicale, axillaire, et inguinale. Pas de circulation collatérale.

L'état général est satisfaisant en dehors des troubles notés plus haut. L'enfant pèse 10 kgs 600. Le périmètre thoracique est de 54 centimètres, alors que le périmètre abdominal est de 62 centimètres 5 (trois centimètres au-dessus de l'ombilic).

Cœur et appareil circulatoire : normaux. Pouls à 120. Tension artérielle 9,5-5.

Appareil génito-urinaire : normal, ni sucre ni albumine dans les urines.

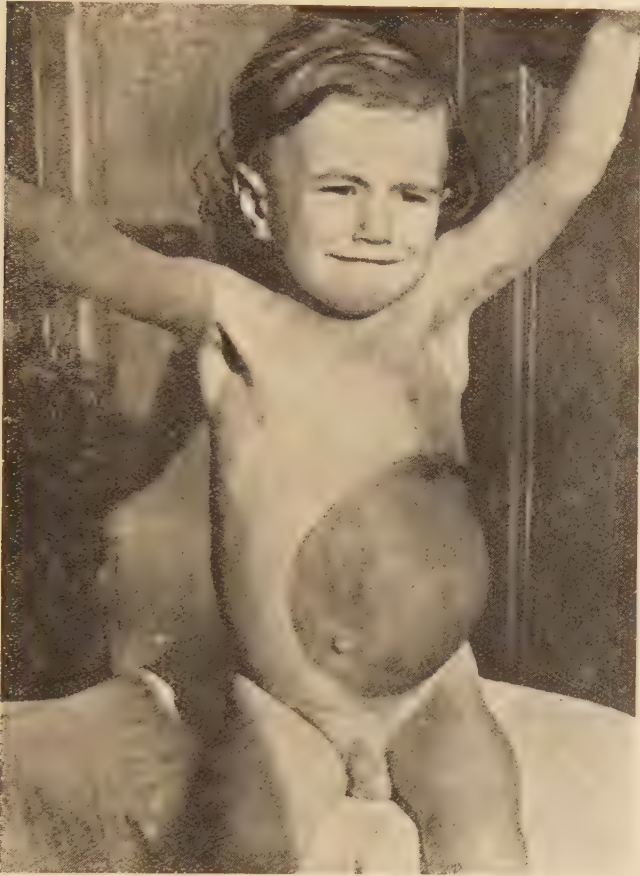


FIG. 1.

Système nerveux : réflexes normaux, pas de paralysie, pas de troubles psychiques; enfant agité, nerveux mais intelligent.

Système osseux: fontanelles fermées, crâne normal.

Appareil musculaire : normal, pas d'hypertonie.

Mais il faut signaler : un état subfébrile entre 37° et 37°8, ainsi qu'une pigmentation assez particulière, généralisée, de teinte « café au lait » des téguments avec, dans la région sus-pubienne, une plaque de vitiligo. A la face interne de la cuisse gauche on remarque une zone cutanée très pigmentée, de forme elliptique de deux centimètres sur un centimètre.

Pour éliminer la possibilité d'un sarcome du rein nous pratiquons un examen du côlon par lavement baryté, sous radioscopie, qui nous confirme la nature splénique de la tumeur, en nous montrant la situation anormale du côlon descendant et de l'angle splénique, repoussés en bas et vers la ligne médiane.

En outre, une urographie par voie intraveineuse fut pratiquée et montre un bassin et uretère normaux.

Des *examens complémentaires* nous montrent :

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Examen ophtalmologique : réflexes, motilité, fonds de l'œil normaux.

Cuti-réaction : négative.

Radiographie du crâne : normale.

Examen du sang (17 novembre 1939) :

Taux de l'hémoglobine : 40 pour 1.000.

Leucocytes : 15.000.

Hématies : 3.610.000.

Formule leucocytaire :

Granulocytes neutrophiles : 50 %.

Granulocytes éosinophiles : 8 %.

Lymphocytes : 28 %.

Monocytes : 6 %.

Cellule de Rieder : 4 %.

C'est une ponction de la rate, pratiquée le 16 novembre, qui devait nous révéler le diagnostic (examen du frottis par M. le Professeur PITTALUGA sur des préparations de Mlle CLAUS).

Rate (frottis de ponction), on observe :

1° de grandes cellules isolées, ou réunies, en groupes de trois à huit ou plus, de 35 à 60 μ de diamètre, à noyau excentrique, polarisé, ratatiné; protoplasme rempli de gouttelettes ou de petites masses filamenteuses, chromophobes, réfringentes. Ces cellules « spongieuses » peuvent être identifiées avec les cellules des histiocytomatoses d'imprégnation (GAUCHER, NIEMANN-PICK).

2° des cellules réticulaires, des lymphocytes, des masses compactes de cellules du type lymphoblastique nucléolé, des déchets de noyaux réticulaires;

3° des globules rouges.

Ce diagnostic nous incitait à rechercher un trouble dans l'assimilation des graisses par dosage du cholestérol :

Cholestérol libre	1,33	gramme
Cholestérol estérifié.....	0,67	—
Cholestérol total.	2	—
Pouvoir cholestérolitique	1,80	—

$$\text{Rapport } \frac{\text{cholestérol}}{\text{esters du cholestérol}} : \frac{2}{1}$$

alors que normalement ce rapport est de $\frac{1}{2}$.

Evolution de la maladie. — L'augmentation de volume de la rate continue à croître très rapidement.

Le 22 décembre 1939, le périmètre abdominal est de 88 centimètres.

Le poids de l'enfant est de 11 kgs 250.

A l'examen des urines, toujours ni sucre, ni albumine, mais on note la présence au microscope d'abondants corps bi-réfringents.

Examen du sang pratiqué le 20 décembre 1939 :

Taux de l'hémoglobine	45 %
Leucocytes.	9.500
Hématies.	3.800.000

Formule leucocytaire :

Granulocytes neutrophiles.	60 %
Granulocytes éosinophiles	5 %
Lymphocytes.	21 %
Monocytes.	12 %
Cellules de Rieder	2 %

26 décembre 1939 :

Dosage de graisses dans les selles : 1,200 gramme pour des matières fécales pesant 13 grammes, soit 9,2 % après un repas d'épreuve précédé de deux jours de régime lacté et contenant 0,75 gr. de carmin.

Repas d'épreuve :

Pain.	25 grammes
Viande grillée	15 grammes
Beurre	7 grammes
Lait	125 grammes
Pomme de terre	150 grammes

dont l'enfant a pris le tiers environ.

Ce dosage indique une proportion normale, mais ayant été opéré sur une trop petite quantité de ma-

tières, il peut prêter à contestation en raison des erreurs énormes, qu'on peut avoir en pratiquant un dosage de ce genre sur des chiffres trop petits.

L'enfant présente un état de cachexie de plus en plus marqué, le foie est augmenté de volume et déborde sous les fausses côtes d'environ trois travers de doigts ; en même temps on note une légère ascite, mais sans circulation collatérale.

La température oscille entre 37° et 38°.

Un examen du liquide d'ascite montre quelques polynucléaires.

23 janvier 1940 : poids, 11 kg 500.

Périmètre abdominal : 95 centimètres.

L'anémie devient plus manifeste, c'est ce que nous confirme l'examen du sang.

Examen du sang : 24 janvier 1940 :

Taux de l'hémoglobine	30 %
Leucocytes	15.000
Hématies	3.100.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	58 %
Myélocytes	4 %
Lymphocytes	12 %
Monocytes	17 %
Cellules de Rieder	7 %
Pléocaryocytes	3 %

Traitement. — Depuis son entrée dans notre service, nous avons établi un régime évitant les graisses, surtout animales, et donnant en abondance protides et légumes verts ; en même temps que chaque jour

l'enfant recevait 0,5 centimètre cube de cortine par voie intramusculaire. Tout ceci fut inefficace pour arrêter et même ralentir l'évolution très rapide de l'affection.

Le 24 janvier 1940, la famille retirait l'enfant de l'hôpital, dans un état de cachexie extrême et mourant.

ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

SYMPTOMATOLOGIE. — La maladie de Niemann-Pick est essentiellement une affection de la première enfance. A la naissance, les enfants semblent en bonne santé, le poids est normal, ils s'alimentent bien et la croissance est régulière.

Le début de la maladie est le plus souvent difficile à préciser, dans le cas de HAMBURGER, l'hépatosplénomégalie a été constatée à l'âge de quatre semaines, dans celui rapporté par PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS et VILAPLANA le début de la maladie s'établirait à l'âge de dix-huit mois ; l'âge d'apparition des premiers symptômes du processus morbide est donc très variable, mais semble se fixer le plus souvent dans les trois à six premiers mois après la naissance.

La maladie peut débiter d'une façon insidieuse, sans fièvre, ni troubles digestifs, le premier signe observé étant l'augmentation de volume de l'abdomen, bien souvent il en est autrement, comme chez le petit S... L..., de la diarrhée et des poussées de fièvre irrégulières ont précédé de très peu, il est vrai, l'apparition notable d'une tuméfaction du flanc gauche, qui existait certainement déjà à l'état latent. A partir de

ce moment le développement physique s'arrête, les troubles digestifs sont fréquents, le ventre se ballonne, la peau prend une teinte particulière « café au lait », en même temps qu'apparaissent certaines zones très pigmentées. A l'inverse de notre cas, on a observé un arrêt du développement psychique, qui irait de pair avec l'arrêt du développement physique pour certains. La température présente des poussées fébriles d'intensité et de durée variable. L'enfant s'alimente mal, a tendance à faire de l'ascite, des œdèmes et meurt en général au bout de quelques mois, soit par cachexie extrême, soit par infection intercurrente.

Splénomégalie. — Est le symptôme capital de la maladie, elle ne cesse de croître jusqu'à la mort de l'enfant. C'est une splénomégalie considérable, l'organe pouvant occuper presque entièrement la fosse iliaque gauche. La rate est de consistance dure, mais régulière et sa mobilité est conservée. La percussion est parfois légèrement douloureuse.

Hépatomégalie. — L'augmentation de volume du foie se fait souvent parallèlement avec celle de la rate; dans notre cas, comme dans celui de E. SCHIFF, l'hypertrophie de la rate prédominait. La consistance du foie est dure, son bord inférieur est net, il n'est pas ptosé, et la percussion n'est pas douloureuse. Les épreuves fonctionnelles du foie donnent des résultats normaux. Par suite de l'hypertrophie de la rate et du foie, ces deux organes finissent par remplir toute la cavité abdominale, jusqu'aux crêtes iliaques et produisent une déformation de l'abdomen très apparente, surtout dans la position debout.

Il peut apparaître de l'ascite et des œdèmes comme dans notre observation, mais on ne signale pas de signes de cirrhose, ni de circulation collatérale.

Adénopathies. — A l'inverse de la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick s'accompagne d'adénopathies, les ganglions lymphatiques superficiels deviennent facilement palpables, dans les régions cervicales axillaire et inguinale. Il y a en même temps tuméfaction des ganglions profonds, non accessibles à la palpation, surtout des groupes : mésentériques, pancréatiques, hépatiques et intestinaux. Ces adénopathies n'ont pas tendance à suppurer et sont de consistance plutôt molle (BOVAIRD).

Téguments. — Les altérations de la peau sont signalées par tous les auteurs. La peau prend une coloration spéciale « café au lait ». Ce symptôme a permis à HAMBURGER et à SCHIFF de faire le diagnostic probable de la maladie, avant la ponction splénique. Il existe par plaques une pigmentation très accentuée, comme dans notre cas, à la face interne de la cuisse gauche. Ces plaques sont en général de peu d'étendue et siègent aussi bien au niveau des parties découvertes du corps.

Hémorragies. — Peuvent exister, mais ne sont pas un des symptômes principaux de la maladie. On peut observer des hémorragies banales, telles qu'épistaxis, gingivorragies, ou au contraire des hémorragies plus importantes : mélæna, hématémèses, hématuries ; on a quelquefois observé des formes purpuriques avec pétéchiés et ecchymoses.

Fièvre. — La fièvre a été signalée dans de nombreuses observations, comme chez notre petit malade ; elle n'est pas due à des poussées infectieuses, mais se manifeste par des poussées de durée et d'intensité variable ; dans notre cas, elle n'a jamais dépassé 38°8.

Poumons. — BAUMANN, dans son observation, a montré qu'on pouvait reconnaître à la radiographie les lésions produites par les cellules « spongieuses » au niveau du parenchyme pulmonaire, qui seraient semblables aux lésions tuberculeuses. Nous n'avons rien observé de semblable dans notre cas.

Cœur et appareil circulatoire. — Rien d'anormal à signaler.

Lésions osseuses. — Il semble que par suite de son évolution rapide, on ne trouve pas de lésions osseuses dans la maladie de Niemann-Pick. Il est cependant des cas où après autopsie on a pu retrouver la présence de cellules de Niemann-Pick au niveau de la moelle osseuse.

Appareil digestif. — Les fonctions digestives sont souvent troublées, apparaissent des crises de diarrhée comme dans notre cas, en même temps que l'anorexie est fréquente.

Système nerveux. — De nombreux auteurs ont signalé dans la maladie de Niemann-Pick des troubles du système nerveux, portant principalement sur le psychisme de l'enfant. Dans notre cas, nous n'avons constaté aucun phénomène de ce genre ; l'enfant que nous avons eu dans notre service présentait tous les signes d'un enfant d'une intelligence normale ; ja-

mais nous n'avons observé cet état de stupeur et d'indifférence totale noté dans les observations antérieures. PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS et VILAPLANA, dans un cas publié à Madrid en 1936, ne signalent également aucun trouble du système nerveux ; il est vrai que dans ces deux cas on avait à faire à des enfants âgés respectivement de dix-huit mois et de deux ans. Certains auteurs cependant, dont BAUMANN le dernier, ont présenté des cas de maladie de Niemann-Pick associée à l'idiotie amaurotique. Nous n'avons pas non plus trouvé d'hypertonie musculaire, comme dans le cas de CORCAN, OBERLING et DIENST.

Sang. — Le sang a fait l'objet de recherches détaillées. Dans notre cas, nous avons noté un léger degré d'anémie : taux de l'hémoglobine : 40 % au début, puis 45 %, qui s'est accentuée au fur et à mesure qu'évolue la maladie ; taux de l'hémoglobine : 30 % au dernier examen du sang.

Au début on constate presque toujours une légère leucocytose. Il y a également augmentation des monocytes montrant la participation du système réticulo-endothélial dans ce processus.

Cette monocytose indique une prolifération du système réticulo-endothélial, c'est une prolifération pathologique se traduisant par la présence de cellules de Rieder.

Dans le dernier examen du sang en date du 24 janvier 1940, nous notons pour la première fois la présence de pléocaryocytes (polynucléaires à noyau fragmenté), qui indiquent un état cachectique.

W. BLOOM, E. SCHIFF ont montré que les propriétés physiques du sang ainsi que la résistance globulaire étaient conservées.

A part un cas présenté par HENSCHEN, on ne trouve ni hémophilie ni hémogénie. CORCAN, OBERLING et DIENST ont signalé que dans leur cas la sédimentation globulaire était très accélérée. Selon GYÖRGY, cette augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire serait en rapport avec l'augmentation de la cholestérine dans le sang, qui renforcerait l'action du fibrinogène.

Tous les auteurs ont remarqué l'aspect lactescent du sérum sanguin, et les dosages de la cholestérine dans le sang ont montré une hypercholestérinémie, mais de degré très variable : c'est ainsi que nous avons trouvé le taux de 2 gr. par litre. E. SCHIFF trouva 3,20 et HAMBURGER 6,50 gr.

HAMBURGER a également étudié la glyco-régulation, la glycémie et les épreuves hyperglycémiques qui ont été normales, et un traitement insulinique ne donna aucun résultat.

Le pH sanguin et la réserve alcaline sont en général normaux.

La calcémie est normale.

Urines. — Elles ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni acétone, ni pigments, ni sels biliaires et rien dans le sédiment.

Les examens complémentaires tels que : la cuti-réaction à la tuberculine et la réaction de Bordet-Wassermann ont toujours été négatifs. Dans le cas de

NIEMANN, cette dernière réaction avait été trouvée positive, mais un traitement antisypilitique n'amena aucune amélioration dans l'état du malade.

Formes cliniques. — La maladie de Niemann-Pick, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, histologique et chimique, constitue une entité morbide nettement caractérisée. Cependant, à côté de la maladie de Niemann-Pick proprement dite, caractérisée par cette lipo-lipoïdémie généralisée, on a distingué trois autres formes de cette affection suivant la nature des principes chimiques qu'on peut trouver associés aux phosphoaminolipides.

En même temps que ces phosphoaminolipides, on peut avoir :

- 1° des protéines : c'est le type d'Urbach-Wieth ;
- 2° prédominance de la cholestérine : type Burger-Grutz ;
- 3° prédominance des graisses neutres.

Comme nous l'avons déjà mentionné on peut trouver associée à la maladie de Niemann-Pick l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs (KNOX, WAHL, SCHMEISER, SCHIFF, HAMBURGER, BAUMANN) et aussi l'idiotie mongoloïde (NIEMANN, BERMAN, ABT-BLOOM, HESS).

Diagnostic. — Quoique rare, il est facile de faire le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick, pour peu que l'on songe à cette affection ; par des examens cliniques répétés et en s'entourant des examens de laboratoire nécessaires.

L'hérédosyphilis viscérale sera éliminée sans difficulté, par le manque d'antécédents suspects, de symptômes spécifiques et les examens de laboratoire.

Les tumeurs bénignes de la rate : kystes dermoïdes, kystes hydatiques et les tumeurs malignes : sarcomes, sont inconnues chez l'enfant ; à part quelques très rares cas de kystes hydatiques. Dans ces cas, la splénomégalie est isolée, il n'y a ni adénopathies ni hépatomégalie, ni anémie vraiment appréciable.

De même, un examen clinique soigneux complété par des examens de laboratoire appropriés permettra d'éliminer les infections aiguës s'accompagnant de splénomégalie : fièvre typhoïde, paludisme, etc., le kala-azar, la maladie de Banti à son début, la maladie de Gaucher, l'infiltration lipoïdo-cellulaire, dont nous avons rappelé les principaux symptômes au début de ce travail, pour ces deux dernières affections.

Pronostic. — Tous les cas de maladie de Niemann-Pick connus jusqu'à ce jour ont tous évolué dans un délai relativement court : quelques mois : deux mois et demi dans notre cas, vers la mort. Tous les enfants meurent de cachexie ou d'infection intercurrente — sauf un, mort à la suite d'accident radiothérapique (KNOX, WAHL et SCHMEISER). Le plus âgé des enfants atteignit l'âge de trente mois (PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS, VILAPLANA ; dans notre observation, il mourut à vingt et un mois et demi environ.

Aucun traitement médical ou opératoire ne s'est montré jusqu'alors capable d'arrêter le processus fatal de la maladie.

ETUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

N'ayant pas pu, par suite de l'intervention de la famille, pratiquer l'autopsie du cas de maladie de Niemann-Pick que nous décrivons plus haut, nous nous en rapportons aux observations antérieures et en particulier à celles de CORCAN, OBERLING et DIENST, de PITTALUGA, ESPINOS, URIBÈS et VILAPLANA.

A. — ANATOMIE. — A l'autopsie on est d'abord frappé par la cachexie qui peut atteindre des degrés extrêmes, la paroi abdominale est très mince, par suite de la fonte du panicule adipeux, les épiploons eux-mêmes n'ont plus de graisse. Le ventre est toujours tuméfié et après ouverture on constate que cette tuméfaction est uniquement due à l'hépatosplénomégalie. La rate, qui présente souvent des adhérences avec les anses intestinales et le diaphragme, peut atteindre des dimensions considérables pour cet organe. Dans un cas rapporté par SIEGMUND chez un nourrisson de neuf mois, elle pesait 320 grammes, et dans l'observation des auteurs espagnols cités ci-dessus, chez un enfant de trente mois, elle pesait 950 gr., avait 13,50 centimètres de long, 11 de large, 8,50 d'épaisseur, alors que normalement, suivant la table de SASSUCHIN

(*Handbuch der Anatomie der Kinder*, PETER-WETZEL), le poids et les dimensions correspondantes seraient : 32 grammes ; 8,20 centimètres $\times$ 4,1 $\times$ 1,5. La consistance de l'organe est assez variable, plus ou moins ferme, la coupe montre une teinte rouge pâle saumonée. Suivant les observations, les corpuscules de Malpighi sont intacts, ou au contraire remplacés par des granulations jaunes pâles, ainsi que les cordons de Billroth ; on ne trouve pas de foyer de nécrobiose.

Le foie volumineux a lui aussi la même consistance, il n'est pas rare d'y trouver des lésions de nécrobiose.

Les surrénales sont hypertrophiées, quelquefois même considérablement, comme dans le cas HENSCHEN et elles présentent une teinte jaune citron, qu'on retrouve aussi quelquefois au niveau du tissu adénoïde. Les ganglions lymphatiques, en particulier les ganglions superficiels : cervicaux, axillaires et inguinaux sont tuméfiés.

Les autres organes : poumons, cœur, reins, organes génitaux ne présentent pas, à première vue, d'aspect anormal.

On a parfois noté des plaques de Peyer très visibles, paraissant plus volumineuses que normalement.

CORCAN, OBERLING et DIENST ont trouvé au niveau de l'encéphale des lésions représentées par un relief très accentué, une augmentation des circonvolutions et des plis, qui ressemblent à l'aspect de la microgyrie.

B. — HISTOLOGIE. — C'est l'étude histologique des différents organes, en particulier de la rate, qui permet de poser d'une façon précise le diagnostic de maladie de Niemann-Pick ; en montrant des cellules spéciales vacuolaires, caractéristiques qui infiltrent la plupart des organes et auxquelles on a donné le nom de cellules de Niemann-Pick.

Rate. — Après ponction de la rate, et examen du frottis après coloration (May-Grünwald, Giemsa; Leihman, Giemsa) à un petit grossissement on voit des nids de petites cellules qui parsèment toute l'étendue du frottis et sont situés entre les éléments propres du tissu de la rate. Il existe également, mais en nombre beaucoup plus réduit de grandes cellules ayant un ou plusieurs noyaux.

En utilisant un plus fort grossissement, on peut saisir avec plus de détails les caractères propres à ces cellules.

Les cellules qui constituent les nids ou les nappes cellulaires ont des dimensions qui varient entre 16 et 20 μ , leur cytoplasme est en général clair et de caractère nettement basophile. Elles possèdent un noyau volumineux ayant des dimensions de 11 à 15 μ et dont la chromatine forme un fin réseau semblable à de la dentelle.

Le noyau est muni d'un ou plusieurs nucléoles.

Dans ce type de cellule, les vacuoles sont rares, à peine en trouve-t-on deux ou trois de 1 à 2 μ de diamètre.

Les grandes cellules ont de 40 à 60 μ de diamètre,

elles sont isolées, ou groupées en nombre variable de trois à huit, leur forme est arrondie, ovale, mais le plus souvent irrégulière. Leur cytoplasme est légèrement basophile, selon EPSTEIN et LEWI le caractère basophile serait en raison inverse de la mobilité de la cellule. Ces grandes cellules ont le plus souvent plusieurs noyaux, dont le nombre varie entre trois et cinq, on ne rencontre jamais de cellule contenant sept, huit et même douze noyaux, comme PITTALUGA et ROF en ont décrites dans la maladie de Gaucher. Ces noyaux ont de 7 à 10 μ de diamètre, ils sont de forme régulière, et la plupart du temps situés à la périphérie de la cellule. On n'a jamais observé de mitose. Au lieu de former, comme dans le noyau, des petites cellules décrites plus haut, un fin réseau, la chromatine dans les noyaux de ces grandes cellules a tendance à former des amas plus ou moins volumineux.

Un des principaux caractères de ces cellules est leurs vacuoles qui sont en réalité formées par la réunion de vacuoles de petites dimensions. Ces vacuoles sont en moyenne au nombre de vingt à trente par cellule, leur plus grande dimension ne dépassant pas 4 μ ; elles se trouvent situées assez régulièrement dans le cytoplasme, bien que certaines aient parfois une tendance à se localiser autour du noyau. On met bien en évidence le contenu de ces vacuoles en employant comme coloration la méthode de Ciaccio et en opérant sur des coupes d'organe congelé ; par cette méthode on reconnaît des gouttelettes qui se teintent en jaune orangé et sont surtout distribuées autour du

noyau. On peut rencontrer aussi quelques hématies à la périphérie du cytoplasme. En fin de compte, ces grandes cellules ont un aspect « spongieux », d'où le nom de « Schaumzellen » que leur ont donné KYRLE et GANS.

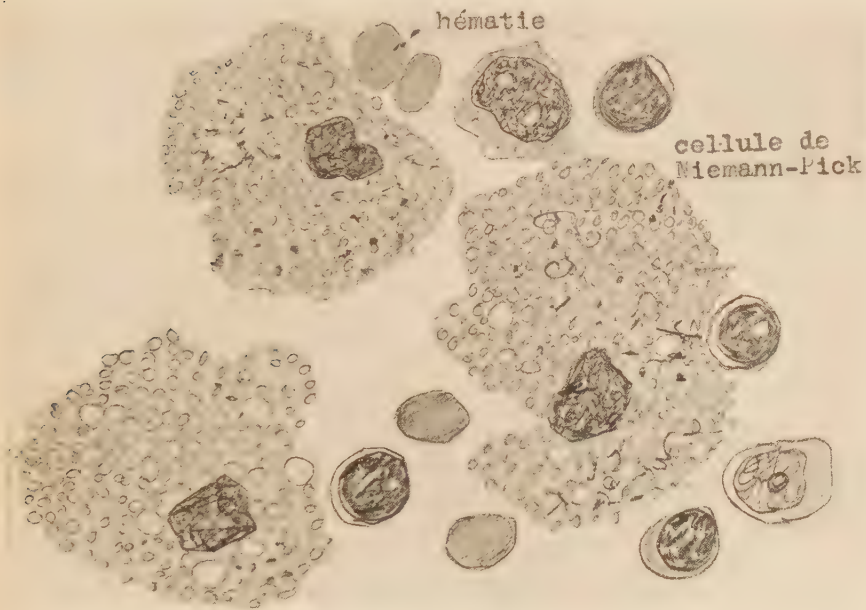


FIG. 2. — Examen du frottis de ponction de la rate. Enfant S... L...

Foie. — La capsule est légèrement épaissie. Les cellules sont volumineuses, les capillaires comprimés. Certaines cellules du lobule sont vacuolisées. On trouve des lésions de nécrobiose et de stéatose ; ces lésions de nécrobiose sont situées au centre du lobule hépatique, mais on n'en trouve pas dans tous les lobules.

Appareil lymphoïde. — Les éléments du réticulum se transforment en cellules de Niemann-Pick ; on trouve le même processus dans toutes les parties du système lymphoïde, aussi bien au niveau des ganglions lymphatiques, qu'au niveau des plaques de Peyer et du thymus.

Moelle osseuse. — CORCAN, OBERLING et DIENST ont signalé au niveau de la moelle osseuse des lésions en tous points semblables aux cellules de Niemann-Pick, en particulier au niveau du réticulum (diaphyse fémorale, côte, vertèbre).

Reins. — Les lésions semblent très discrètes au niveau des reins. On peut trouver dans certains glomérules des cellules vacuolaires du type Niemann-Pick. Dans les surrénales, par contre, les cellules du type Niemann-Pick peuvent se trouver en abondance, dans la substance médullaire. On n'a jamais signalé leur présence dans la corticale.

Poumons. — Dans leur observation, CORCAN, OBERLING et DIENST ont trouvé au niveau des poumons des cellules vacuolaires, faisant saillie dans les cavités alvéolaires et pouvant même amener le comblement de ces cavités par suite de la desquamation des cellules.

Système nerveux. — Ces mêmes auteurs y ont également trouvé des altérations très étendues, par suite de la transformation des cellules ganglionnaires en cellules vacuolaires. Les lésions les plus accentuées s'observeraient selon eux au niveau des cellules pyramidales de la corticale ; elles pourraient également s'observer au niveau des dendrites et des cellules ganglionnaires du sympathique.

LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

AU POINT DE VUE CHIMIQUE

Nous ne reviendrons pas ici sur les matériaux d'imprégnation que l'on rencontre dans les cellules de la maladie de Niemann-Pick et que nous avons étudiés dans un chapitre précédent ; on les rattache au groupe des phosphoaminolipides et en particulier à la sphingomyéline.

Le cholestérol sanguin est augmenté et le rapport cholestérol-esters du cholestérol peut varier dans une grande proportion, du simple au double, comme dans notre observation.

Les graisses neutres sont très abondantes dans le foie et dans la rate, tandis que dans le cerveau elles paraissent légèrement diminuées, elles proviennent des organes où elles sont normalement emmagasinées : les épiploons, le tissu cellulaire sous-cutané, tout semble se passer comme s'il y avait migration de ces substances dans d'autres organes, où une partie va donner lieu à la formation de produits complexes, tels que ceux que nous avons cités plus haut.

Ci-joint un tableau montrant les variations qui peuvent exister entre les différents constituants dont il

vient d'être fait mention (suivant BAUMANN, KLENK, PITALUGA, EPSTEIN).

Pour 100 gr. de substances sèches. Rate.

Observation	Nieman-Pick Baumann-Klenk	Niemann- Pick Fruste Pittaluga Espinosa	Normal Epstein
Graisse neutre.....	2,5	12,8	4,8
Phospholipides totaux...	32	12,1	1,66
Lécithine	8,56	—	1,66
• Sphingomyéline pure ...	13,05	—	0
Cholestérine	2,4	4,3	0,91
Relation cholestérine- phosphatides.	7,3 %	15 %	60 %

Il semble qu'il y ait augmentation du fer contenu dans la rate et dans le foie, cette accumulation serait (selon PITALUGA, ESPINOSA, URIBÈS, VILAPLANA) en rapport avec l'atteinte du système réticulo-endothélial, opinion que confirment les travaux de HAAM, ASHER, KOJIMA.

La lipémie est augmentée, d'où l'aspect « opalescent et lactescent » du sang. Nous avons noté plus haut la présence de corps gras dans les urines de notre petit malade ; malheureusement, il ne nous a pas été possible de faire le dosage des lipides sanguins. Les auteurs ne sont pas d'accord du reste sur le taux de cette lipémie, qui, selon MACCIOTA, atteindrait 700 mgr. pour 100 grammes dans la maladie de Niemann-Pick, alors que son taux normal serait de l'ordre de 580 à 620 mgr. pour 100 grammes chez le nourrisson.

CONCLUSIONS

La maladie de Niemann-Pick est donc une maladie d'imprégnation du système réticulo-endothélial par des phosphoaminolipides, en particulier par de la sphingomyéline, imprégnation qui se manifeste en premier lieu, au niveau de la rate et du foie amenant une splénohépatomégalie volumineuse.

Ce processus morbide constitue une entité clinique bien individualisée et qu'on ne doit plus confondre, avec d'autres maladies d'imprégnation telles que : la maladie de Gaucher en particulier, la xanthomatose cranio-hypophysaire de Schüller-Christian, l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs, l'infiltration lipido-cellulaire. L'examen clinique montrant : une splénohépatomégalie, une hypertrophie des ganglions lymphatiques même superficiels, une teinte jaune spéciale des téguments, en même temps qu'une pigmentation accentuée de certaines régions cutanées et des troubles psychiques — complété par des examens de laboratoire histologiques et chimiques, permet facilement de faire le diagnostic de la maladie. C'est en général l'examen du frottis, après ponction de la rate qui permettra le plus souvent de poser le diagnostic avec certitude.

Dans la maladie de Niemann-Pick, il y a d'abord infiltration des éléments réticulaires qui se gonflent, augmentent de volume, comprimant et étouffant les autres cellules situées dans leur voisinage. En plus de cette infiltration lipo-lipoïdique, de tout le système réticulo-endothélial, cette infiltration, au contraire de ce que l'on constate dans la maladie de Gaucher, s'étend aux éléments histiocytaires des organes glandulaires (rein, testicule, glandes salivaires) et gagne même certains territoires endothéliaux. Il peut arriver qu'elle déborde même de ces limites pour intéresser les parenchymes eux-mêmes : foie, système nerveux; dans ce dernier, les cellules ganglionnaires et névrogliques peuvent être touchées, ce qui rapproche au point de vue histiochimique, la maladie de Niemann-Pick de l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs, souvent du reste ces deux maladies peuvent être associées.

Pour dire vrai à l'heure actuelle, l'étiologie de la maladie de Niemann-Pick est encore des plus obscures, nous savons seulement que c'est une maladie constitutionnelle, congénitale et souvent familiale. Les premiers signes peuvent apparaître dès les premiers mois de la vie ou un peu plus tard comme dans notre cas. Certains auteurs ont particulièrement insisté sur l'influence étiologique des grandes infections chroniques, en particulier de la tuberculose et du diabète; dans le cas que nous avons pu observer, l'enfant présentait à ce point de vue une hérédité plutôt chargée puisque du côté paternel on trouvait un grand-

père mort de tuberculose et six frères du père morts également de tuberculose — ce dernier cependant paraît indemne et jouit d'une bonne santé. Du côté maternel un grand-père était diabétique. Notre observation semble donc confirmer cette opinion, à savoir des relations qui existeraient entre la maladie de Niemann-Pick et les maladies du métabolisme, ou les grandes infections chroniques telles que : le diabète et la tuberculose, chez les ascendants paternels ou maternels.

La maladie de Niemann-Pick n'est pas à proprement parler une maladie se rencontrant uniquement chez le nourrisson, les premiers symptômes sont apparus chez notre petit malade à l'âge de dix-huit mois, et l'évolution a été particulièrement rapide, alors que jusqu'à cette date le développement de l'enfant, tant au point de vue intellectuel, que physique avait été absolument normal; dans la bibliographie nous avons retrouvé le cas d'une fillette, où la maladie était apparue à l'âge de deux ans et où la mort survint à trente mois (PITTALUGA, ESPINOS, URIBES, VILAPLANA). Il y a dans le Niemann-Pick une variation assez marquée dans les limites d'âge d'apparition. Bien que nous ayons eu affaire à un garçon, parmi les observations de la maladie connues jusqu'à ce jour, le nombre des filles atteintes par rapport à celui des garçons est approximativement dans la proportion de trois contre un. Egalement au point de vue race, on a eu tendance à considérer la maladie de Niemann-Pick comme l'apanage exclusif de la race sé-

mite, alors que la maladie de Gaucher, au contraire, serait propre aux aryens ; notre observation comme quelques autres, vient infirmer cette opinion et il semble que si cette maladie prédomine chez les sémites on puisse peut-être le rapporter à la plus grande fréquence des mariages consanguins. Dans son expression clinique même, la maladie de Niemann-Pick présente différents degrés suivant l'intensité et l'étendue de l'infiltration lipo-lipoïdique; à l'entrée du malade dans le service il n'existait seulement qu'une splénomégalie très accentuée, le foie était normal, l'hépatomégalie s'est développée plus tard. Les ganglions lymphatiques étaient modérément tuméfiés, la radiographie pulmonaire ne décelait aucune lésion, il existait une teinte « café au lait » des téguments, avec une zone de pigmentation plus accentuée au niveau de la cuisse gauche. L'examen du sang montra une monocytose plutôt élevée, ce qui n'est pas pour nous surprendre, étant donné les lésions du système réticulo-endothélial, cette prolifération monocytaire pathologique se traduisit du reste par la présence de grosses cellules de Rieder. Nous avons également trouvé dans le sang une augmentation du cholestérol sanguin, mais nous n'y avons pas rencontré la présence de cellules « spongieuses ». Nous n'avons pas observé non plus les troubles nerveux, décrits antérieurement dans d'autres observations, ces troubles tant psychiques que moteurs faisaient complètement défaut dans notre cas, ce qui nous laisserait présumer l'intégrité du système cérébrospinal, hypothèse que

nous n'avons pas pu confirmer malheureusement par l'autopsie.

Au point de vue pathogène deux théories s'affrontent pour expliquer cette infiltration lipo-lipoïdique. Suivant la première (KNOX, WAHL, SCHMEISER, PICK), il y aurait d'abord surcharge du sang en lipides par suite de l'hypercholestérolémie, puis, secondairement, infiltration des tissus par suite de cette hyperlipémie et du trouble du métabolisme des lipides. Ce serait donc là un phénomène essentiellement passif.

Suivant une seconde théorie, le fait initial résiderait dans une lésion constitutionnelle des cellules infiltrées, amenant ainsi une infiltration lipo-lipoïdique, ce qui permettrait de comprendre les lésions nerveuses observées dans la maladie de Niemann-Pick. Il nous semble, en réalité, que l'on doit associer ces deux théories, et que, par suite d'un trouble dans la fonction hépatique et de l'hypercholestérolémie qui en résulte, le métabolisme des lipides soit bouleversé, ce qui amène au niveau des cellules réticulo-endothéliales d'abord et de toutes les cellules présentant des lésions ou des déficiences constitutionnelles dues à des tares héréditaires, une infiltration lipo-lipoïdique. La cellule hépatique jouerait dans ces conditions un rôle de premier ordre, entraînant une lipo-lipoïdémie, ainsi que l'infiltration des tissus.

En vérité, nous devons reconnaître que ce n'est là qu'une hypothèse et que le processus pathogène exact de la maladie de Niemann-Pick nous échappe encore à l'heure actuelle.

Toutes les thérapeutiques utilisées jusqu'à ce jour tant médicales : régime sans graisses, extrait de surrénale, vitaminothérapie, radiothérapie, traitement antisyphilitique, etc., que chirurgicales : splénectomie, deux opérations de ce genre ont été tentées, mais sans succès (W. BLOOM, R. HAMBURGER), n'amènent aucune amélioration du processus morbide.

De tout cela, il résulte cependant le fait que la maladie de Niemann-Pick doit maintenant être considérée comme une entité clinique bien individualisée, mais présente des variétés très marquées, quant aux limites d'âge, à sa durée, à son évolution, au matériel d'imprégnation, aux lésions consécutives des différents organes qui en résultent et que, quoi qu'on fasse, son évolution se fait fatalement vers la mort, dans un délai plus ou moins bref.

Vu :

LE DOYEN :

TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

NOBECOURT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- A.-F. ABT Méd., W. BLOOM. — *J. A. M. A.*, 1928-90, 2076-2080.
- P. ARMAND, DELILLE, Mlle ABRICOSFF, Mme JOUSSENET, PITTALUGA. — *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1940, 1354, 1355.
- J.-M. BATY. — *Am. J. Dis. Child*, 1920, 39, 563-585.
- T. BAUMANN. — *Klin. Woch.* 1935, 1743, 1746-7.
- S.-L. BERMAN. — *Am. J. Dis. Child* 1928, 36, 102-114.
- M. BIELSKOWSKY. — *J. Psychil. und neurol.* 1928, 36, 103-123.
- N. BLOW. — *Arch. Path.*, 1928, 6, 827-859.
- W. BLOOM. — *Americ. Journ. of Pathol.* 1925, vol. 1, n° 6.
- N. BLOOM und R. KERIS. . . *Arch. intern. méd.* 1927, 39, 456-461.
- R. BRAHN und L. PUK. — *Klin. Woch.* 1927, 6, 2367-2369.
- M. BURGER und O. GRUTZ. — *Arch. J. Dermat. und syph.* 1932, 166, 542-576.
- J. COMBY. — *Arch. de méd. d'enf.* 1929, 32, 36-43.
- CORCAN, OBERLING et DIENST. — *Rev. Franç. Pédiat.* 1927, 3, 789-828.
- J.-G. DRUSS. — *Arch. otolaryng.* 1932, 15, 592-598.
- E. EPSTEIN. — *Virchow's Arch. J. Path. Anat.* 1929, 274, 294-301.
- *Klin. Woch.* 1931, 10, 1061-1067.
- *Klin. Woch.* 1933, 12, 2.
- E. EPSTEIN méd. K. LORENZ. . . *Ztschr. f. Physiol. Chem.* 1930, 192-145-170.

- D. ESPINOS, URIBÈS, VILAPLANA. — *An. med. int.* 1936, 307-354.
- G. DI GUGLIELMO. — *Boll. d. Soc. Med. Chir. Pavia*, 1931, 45, 697-708.
- P. GYORGY. — *Jahrbuch fuer Kinderheilkunde Bd* 112, 1926.
- R. HAMBURGER. — *Ztschr. f. Path.* 1926, vol, 34, fasc. 3.
- G.-B. HASSIN. — *Arch. nemol. et Psych.* 1930, 24, 62-70.
- FOLKE HENSCHEN. — *Acta med. Scandinave*, suppl. XVI, 593.
- J. JUNICUS. — *Ztschr. J. Augenh.* 1932, 76, 129-147.
- HENKE u. LUBARSCH. — *Handb. Spez. Pathol. Anat. Histol.* 1930.
- R.-A. KNOX et G.-W. RANISSEY. — *An. int. med.* 1932, 6, 218-226.
- B. KRAMER. — *M. Clin. North Amer.* 1928, 2, 905-918.
- H. KUYSS. — *Arch. f. Psychiat.* 1930, 91, 101-106.
- R.-P. MAC FATE. — *Arch. path.* 1928, 6, 1054-1057.
- MARIN. — *Minerva medica* 1934, 2.
- P. MARIN. . . *Minerva med.* 13 enero 1933, y *Presse Médicale*, 1934, 71.
- V.-I. MOLTCHANOFF med. E.-Y. GERTZENBERG. — *Klin. med.* 1929, 23-24, 7, 1786-1796.
- A. NIEMANN. — *Jahrb. fuer Kinderheilk*, 1914, vol. 79, fasc. 1.
- NOBÉCOURT, BABONNEIX, CATHALA. — *Traité de médecine des enfants*.
- PICK. — *Virhov's arch. f. phatol. anat.* 1925, 256, 782-797.
- *Mediz. Klinik* 1924, 40, 1399, 1433, 1526, 1561, 1774, 1812.
- *Mediz. Klinik* 1925, 21, 441, 475, 503, 667.—
- *Deuts. med. Woch.* 1925, 51, 47.
- *Ergbn. inneren mediz.* 1926, 29, 519, 527.
- *Mediz Klinik.* 1927, 23, 1483-1488.

- G. PITTALUGA. — Las enfermedades del S. R. E. Madrid espasa calre 1934.
- *Bull. Soc. méd. hôp. Paris* 1940, 1356-1358.
- POLONOVSKI, LESPAGNOL. — *Eléments de chimie biologique*, Masson, 1934.
- H.-G. PONCHER. — *Am. J. Dis. Child.* 1931, 42, 77-87.
- ROBERTSON et WARREN. — *Arch. of pathol. et labor. med.* 1933, 15, 2.
- K. SCHAFFER. — *Arch. f. Psychiat.* 1930, 39, 814-827.
- *Arch. f. Psychiat.* 1931, 93, 767-775.
- E. SCHIFF. — *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1926, 112, 1.
- SINGER. — *Gesells. f. Kind.* 1929.
- H. SOBOTKA, E.-Z EPSTEIN et LICHTENSTEIN. — *Arch. pathol.* 1930, 12, 677-686.
- H. SOBOTKA, T.-E. EPSTEIN med., LICHTENSTEIN. — 1932, 2, 1088, 1031.
- E. TRAUSKY. — *Jahrb. J. Kinderh.* 1930, 126, 204, 210.
- B. WASCOWITZ. — *Am. J. Dir. Child.* 1931, 42, 365-366.
- H. WILLE und BAUMKAFF. — *Frankfurt Ztschr. Path.* 1931, 41, 14, 25.
- S.-I. WINTER. — *An. J. Dis. Child.* 1932, 43, 1150-1154.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



